

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**



JCT60 U.S. PTO
10/016280
12/10/01

Bescheinigung

Die BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG in Ingelheim/Deutschland hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende
Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Her-
stellung"

am 21. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

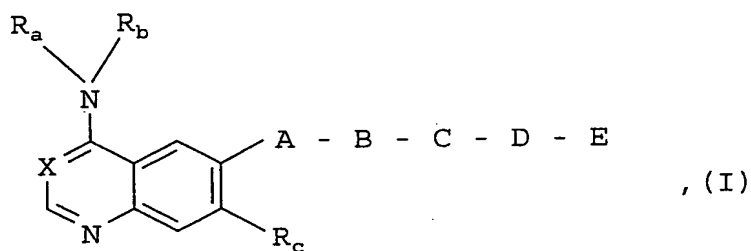
Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 28 281.1

Wallner

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinase vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₄₋₆-Cycloalkoxy-, C₂₋₅-Alkenyl- oder C₂₋₅-Alkinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C₃₋₅-Alkenyloxy- oder C₃₋₅-Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C₁₋₄-Alkylsulfenyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R₁ zusammen mit R₂, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allen- oder 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR₄-alkylen- oder -SO₂-NR₄-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine C_{2-4} -Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R_5 substituiert ist, wobei

R_5 eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-N- $(C_{2-4}$ -alkyl)-aminogruppe, in der der C_{2-4} -Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R_5 substituiert ist, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der beide C_{2-4} -Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R_5 substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C_{3-7} -Cycloalkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylamino-gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C_{1-4} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C_{1-2} -Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R_5 substituiert sein kann, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-2} -Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R_6 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylen-Gruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

R_6 eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylamino- C_{1-2} -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino- C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl-, Piperazino- C_{1-2} -alkyl- oder N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist.

Unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die

jeweils durch R_7 monosubstituiert, durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_7 monosubstituiert und zusätzlich durch R_8 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_7 eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbo-nyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkyl-carbonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylsulfonyl-amino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfin-yl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R_8 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder

zwei Reste R_8 , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome ge-bunden sind, zusammen eine C_{3-5} -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

Ferner ist unter den bei der Definition der vorstehend erwähn-ten Resten erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige hete-roaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff-oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert sein können.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodat,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe und

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allen- oder 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethin- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkyl-, -CO-alkyl- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkyl- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkyl-, -CO-NR₄-alkyl- oder -SO₂-NR₄-alkylengruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-
gruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen
substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen sub-
stituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der
jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauer-
stoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-
oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile
jeweils ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert sind, wo-
bei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und
R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere
C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine
N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-pyrrolidiny-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-piperidiny-,
N-(C₁₋₂-Alkyl)-4-piperidiny-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-hexahydro-aze-
pinyl- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-4-hexahydro-azepinygruppe substitu-
iert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte
4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem
Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die
Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend er-
wähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte
6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Me-
thylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwe-
felatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogrup-

pe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R_6 eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

R_6 eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hy-

droxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino- C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl- oder N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_7 monosubstituiert, durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_7 monosubstituiert und zusätzlich durch R_8 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_7 eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{1-4} -alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen

Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R₈ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R₈, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C₃₋₅-Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl- oder Benzylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R₁ und R₂ substituiert ist, wobei

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,3-Allen- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethin- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine C_{1-4} -Alkylengruppe,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonylgruppe,

E eine Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-N- $(C_{2-4}$ -alkyl)-aminogruppe, in der der C_{2-4} -Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R_5 substituiert ist, wobei

R_5 eine C_{1-3} -Alkoxy- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonyl- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-imino-
gruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der beide C_{2-4} -Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R_5 substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C_{3-5} -Cycloalkylamino- oder C_{3-5} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylamino-
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R_5 substituiert sein kann, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe ersetzt ist, wobei

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-amino-carbonylgruppe darstellt,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine Aryl- oder C_{1-4} -Alkylcarbonylgruppe oder

eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe,

R_6 eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die

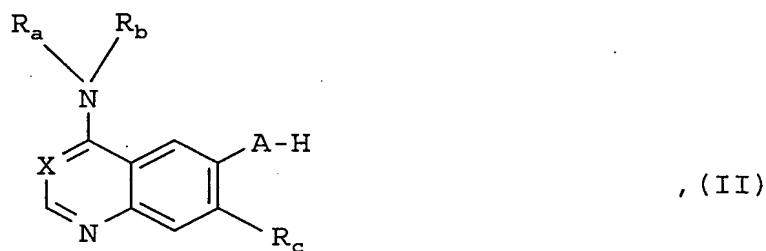
durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_8 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellt,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A und X wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B bis E wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels zweckmäßigerweise bei

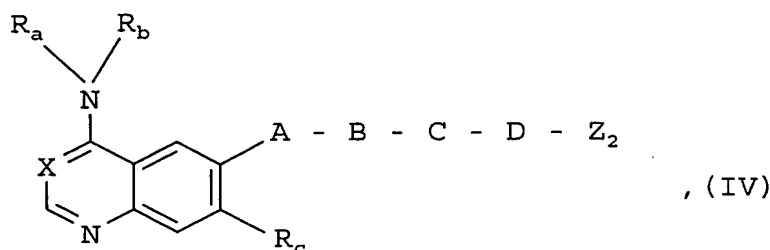
Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 2-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z₁ eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Hexamethyldisilazan, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycol-diethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der der Rest E über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A bis D und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E' einen der für E eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenechlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C , durchgeführt.

Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlor-silan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid

oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Esterbildung kann auch durch Umsetzung einer Verbindung, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid erfolgen.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweck-

mäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxymorhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Amidbildung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch,

z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarboxylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methyamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethyl-methylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen

Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-, Hydroxyphosphoryl-, Sulfo- oder 5-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I und II).

Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung einer in 4-Stellung entspre-

chend substituierten 7-Fluor-6-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat und anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung oder

eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV durch Umsetzung einer in 4-Stellung entsprechend substituierten 7-Fluor-6-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat, anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung und anschließend Acylierung mit einer entsprechenden Verbindung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERC genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P₁, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXS_N (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden $1,5 \times 10^4$ Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 µl) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-ab- hängigen Prolife- ration IC ₅₀ [nM]
1	< 0.35
2 (3)	0.35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben

werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin

1.00 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-nitro-chinazolin wird in 16 ml Wasser, 35 ml Ethanol und 1.3 ml Eisessig gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann werden unter Rühren 540 mg Eisenpulver zugegeben. Das Reaktionsgemisch noch ca. 35 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 15 ml Etanol verdünnt, mit 15 N Natronlauge alkalisch gestellt, mit 20 g Extrelut versetzt und ca. 20 Minuten gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit 200 ml warmem Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, mit ca. 30 ml Wasser versetzt und 3 x mit je 70 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein beigefarbener Feststoff zurückbleibt.

Ausbeute: 716 mg (76 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 191-198°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)ethoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 197°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 456, 458 [M+H]⁺

(2) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)methoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 207-208°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 442, 444 [M+H]⁺

(3) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-

4-yl)oxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 170°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 428, 430 [M+H]⁺

(4) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 209°C

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Essigester)

Beispiel II

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyl-oxy]-6-nitro-chinazolin

Zu einer Lösung aus 1.45 g 3-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-propan-1-ol in 40 ml Tetrahydrofuran werden 360 mg Natriumhydrid gegeben. Die entstandene weiße Suspension wird 15 Minuten bei 65°C gerührt, abgekühlt und mit 1.45 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin versetzt, wobei sich das Gemisch schlagartig dunkelrot färbt. Das Reaktionsgemisch wird zunächst noch 10 Minuten bei Raumtemperatur, anschließend 45 Minuten bei 65 °C gerührt. Da die Umsetzung noch nicht vollständig ist, werden nochmals 150 mg Natriumhydrid zugesetzt und es wird weitere 45 Minuten bei 65 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der braune Rückstand mit 50 ml Eiswasser verrührt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter Ammoniak-Lösung (90:10:0.05) gereinigt. Ausbeute: 1.30 g (65 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 152°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 205-207°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472, 474 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 219°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert-butylat als Base)

Schmelzpunkt: 211-213°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Zu einer Lösung aus 300 mg 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin in 7 ml Dichlormethan werden 0.28 ml Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Eis/Natriumchlorid-Kühlbad auf etwa -10°C abgekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus 59 µl Acrylsäurechlorid in 1 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 10 Minuten zuge tropft. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch wird noch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 20 ml Eiswasser gegossen und mit 2-3 ml 2 N Natronlauge versetzt, wobei ein heller Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Wasser nachgewaschen und in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter Ammoniak-Lösung (90:10:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 118 mg (35 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 129°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 174°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-
6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 166°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-
6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 40:10:0.5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R_f-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Essigester/Methanol = 4:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 509, 511 [M]⁺

(6) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(3-ethoxycarbonyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chinazolin

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596, 598 [M+H]⁺

Beispiel 2

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2,4-hexadien-1-yl)amino]-chinazolin

Zu 31 mg Sorbinsäure in 1 ml Tetrahydrofuran werden unter Eisbad-Kühlung 40 µl Isobutylchloroformat gefolgt von 45 µl N-Methylmorpholin gegeben. Die weiße Suspension wird eine Minute gerührt, dann wird eine Lösung aus 100 mg 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin in 1.5 ml Pyridin zugesetzt. Das Eisbad wird entfernt

und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird es auf 20 ml Eiswasser gegossen, 30 Minuten gerührt und mit einigen Tropfen 2 N Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Aluminiumoxid-Säule (Aktivität III) mit Methylenchlorid/Methanol (99.5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 62 mg (52 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.29 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (EI): m/z = 563, 565 $[M]^+$

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 538, 540 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(3-phenyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (EI): m/z = 599, 601 $[M]^+$

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 536, 538 $[M+H]^+$

Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.60 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 114°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

Analog Beispiel 3 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 510 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 9:1:0.1)

Massenspektrum (EI): m/z = 538, 540 [M]⁺

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dibutylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-[(4-{4-[(N,N-dimethylamino) carbonyl] -piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl) - amino] -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(pyrrolidin-1-yl) - 1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(N-cyclopropyl-methyl-N-methylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(N,N-diethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(piperidin-1-yl) - 1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(morpholin-4-yl) - 1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6-{[4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (morpholin-4-yl) -1,4-dioxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- ({4- [(3-N,N-dimethyl-amino-propan-1-yl) amino] -1,4-dioxo-2-buten-1-yl} amino) -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- ({2- [(N,N-diethylamino)methyl] -1-oxo-2-propen-1-yl} amino) -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- ({4- [N,N-bis(2-methoxyethyl) amino] -1-oxo-2-buten-1-yl} amino) -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- ({4- [N-(2-methoxyethyl) -N-methylamino] -1-oxo-2-buten-1-yl} amino) -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclobutylmethoxy-chinazolin

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopentylmethoxy-chinazolin

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclohexylmethoxy-chinazolin

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7- (2-cyclopropyl-ethoxy) -chinazolin

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-(3-cyclopropyl-propyloxy)-chinazolin

Beispiel 4

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablet-tiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge-glänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 5

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 6

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>

300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 7

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
	ca.	420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 8

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 9

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf

Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 10

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff		10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 11

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff		50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 12

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße = 3

Beispiel 13

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

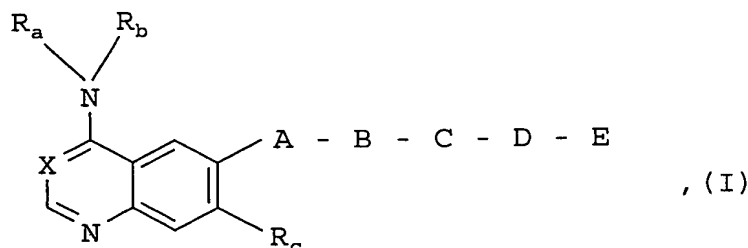
Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/-Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyloxy- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R₁ zusammen mit R₂, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR₄-alkylen- oder -SO₂-NR₄-alkylen-
gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine C₂₋₄-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauer-

stoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R_6 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- (C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- (C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_6 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist; und

R_c eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylamino- C_{1-2} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino- C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl-, Piperazino- C_{1-2} -alkyl- oder N-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_7 monosubstituiert, durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_7 monosubstituiert und zusätzlich durch R_8 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_7 eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkyl-carbonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylsulfonyl-

amino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di-
(C_{1-4} -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die
durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert
ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen
Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfin-
yl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-imino-Gruppe
ersetzt sein kann, und

R_8 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-4} -Alkyl-,
Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder

zwei Reste R_8 , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome ge-
bunden sind, zusammen eine C_{3-5} -Alkylen-, Methylendioxy- oder
1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

und unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Res-
ten erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaroma-
tische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen ist,
die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen
Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen und
die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Grup-
pen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen oder
durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Tri-
fluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substitu-
iert sein können,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß An-
spruch 1, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe und

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR₄-alkylen- oder -SO₂-NR₄-alkylen-
gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauer-

stoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-pyrrolidinyll-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-piperidinyll-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-4-piperidinyll-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-3-hexahydro-azepinyll- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-4-hexahydro-azepinyllgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R₆ eine C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-, Formyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

R₆ eine C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-, Hydroxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₂-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl-, Piperidino-C₁₋₂-alkyl-, Morpholino-C₁₋₂-alkyl- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R₆ substituiert ist, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R₇ monosubstituiert, durch R₈ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R₇ monosubstituiert und zusätzlich durch R₈ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R₇ eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfenyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R₈ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R_8 , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C_{3-5} -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl- oder Benzylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine C_{1-4} -Alkylengruppe,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Carbonylgruppe,

E eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₄-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert ist, wobei

R₅ eine C₁₋₃-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R₅ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₅-Cycloalkylamino- oder C₃₋₅-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe ersetzt ist, wobei

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine Aryl- oder C_{1-4} -Alkylcarbonylgruppe oder

eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe,

R_7 eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyloxy-, 3-Pyrrolidinyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R_6 substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R_8 mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_8 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatombzw., eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellt,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

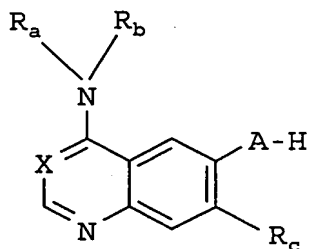
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

in der

R_a bis R_c , A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

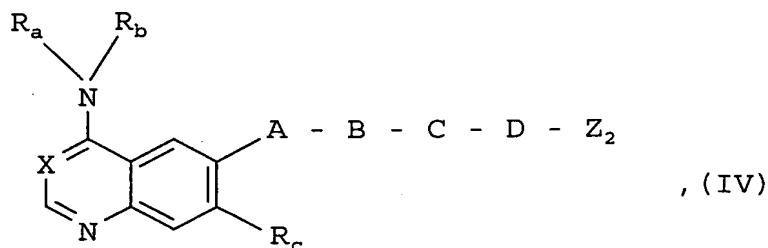


in der

B bis E wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und

Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der der Rest E über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A bis D und X wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E' einen der für E in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe ent-

hält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

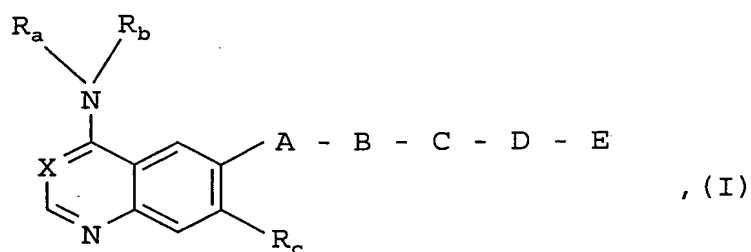
erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyklen der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A bis E und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

521
70893.900

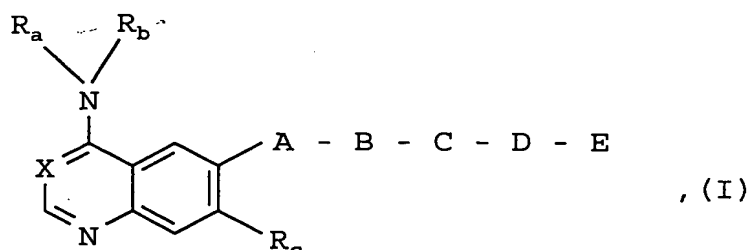
Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 Ingelheim/Rhein

Case 5/1262-FL
Priority text



Bicyclic heterocycles, pharmaceutical compositions containing these compounds, their use and processes for preparing them

The present invention relates to bicyclic heterocycles of general formula



the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on signal transduction mediated by tyrosine kinases, the use thereof for treating diseases, particularly tumoral diseases, diseases of the lungs and respiratory tract, and the preparation thereof.

In the above general formula I

R_a denotes a hydrogen atom or a C_{1-4} -alkyl group,

R_b denotes a phenyl, benzyl or 1-phenylethyl group wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R_1 to R_3 , whilst

R_1 and R_2 , which may be identical or different, in each case denote a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

a C_{1-4} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{4-6} -cycloalkoxy, C_{2-5} -alkenyl or C_{2-5} -alkynyl group,

an aryl, aryloxy, arylmethyl or arylmethoxy group,

a C_{3-5} -alkenyloxy or C_{3-5} -alkynyloxy group, whilst the unsaturated moiety may not be linked to the oxygen atom,

a C_{1-4} -alkylsulphenyl, C_{1-4} -alkylsulphinyl, C_{1-4} -alkylsulphonyl, C_{1-4} -alkylsulphonyloxy, trifluoromethylsulphenyl, trifluoromethylsulphinyl or trifluoromethylsulphonyl group,

a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

an ethyl or ethoxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a cyano or nitro group or an amino group optionally substituted by one or two C_{1-4} -alkyl groups, wherein the substituents may be identical or different, or

R_1 together with R_2 , if they are bound to adjacent carbon atoms, denote a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$ or $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}$ group and

R_3 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl or C_{1-4} -alkoxy group,

X denotes a methine group substituted by a cyano group or a nitrogen atom,

A denotes an imino group optionally substituted by a C₁₋₄-alkyl group,

B denotes a carbonyl or sulphonyl group,

C denotes a 1,3-allenylene, 1,1- or 1,2-vinylene group which may be substituted in each case by one or two methyl groups or by a trifluoromethyl group,

an ethynylene group or

a 1,3-butadien-1,4-ylene group optionally substituted by 1 to 4 methyl groups or by a trifluoromethyl group,

D denotes an alkylene, -CO-alkylene or -SO₂-alkylene group wherein the alkylene moiety in each case contains 1 to 8 carbon atoms, and additionally 1 to 4 hydrogen atoms in the alkylene moiety may be replaced by fluorine atoms, whilst the linking of the -CO-alkylene or -SO₂-alkylene group to the adjacent group C in each case must take place via the carbonyl or sulphonyl group,

a -CO-O-alkylene, -CO-NR₄-alkylene or -SO₂-NR₄-alkylene group wherein the alkylene moiety in each case contains 1 to 8 carbon atoms, whilst the linking to the adjacent group C in each case must take place via the carbonyl or sulphonyl group, wherein

R₄ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkyl group,

or, if D is bound to a carbon atom of the group E, it may also denote a bond,

or, if D is bound to a nitrogen atom of the group E, it may also denote a carbonyl or sulphonyl group,

E denotes an amino, C₁₋₄-alkylamino or di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group wherein the alkyl moieties may be identical or different,

a C₂₋₄-alkylamino group wherein the alkyl moiety is substituted from position 2 by the group R₅, whilst

R₅ denotes a hydroxy, C₁₋₄-alkoxy, amino, C₁₋₄-alkylamino or di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group,

a 4- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups wherein in each case a methylene group in position 4 is replaced by an oxygen or sulphur atom, by a sulphinyl, sulphonyl, imino or N-(C₁₋₄-alkyl)-imino group,

an N-(C₁₋₄-alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the C₂₋₄-alkyl moiety is substituted from position 2 onwards by the group R₅, where R₅ is as hereinbefore defined,

a di-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the two C₂₋₄-alkyl moieties are substituted in each case from position 2 onwards by the group R₅, whilst the substituents may be identical or different and R₅ is as hereinbefore defined,

a C₃₋₇-cycloalkylamino or C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino group wherein in each case the nitrogen atom may be substituted by a further C₁₋₄-alkyl group,

an amino or C₁₋₄-alkylamino group wherein in each case the nitrogen atom is substituted by a 3-pyrrolidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 3-hexahydro-azepinyl or 4-hexahydro-azepinyl group optionally substituted by 1 to 3 C₁₋₄-alkyl groups,

a 4- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 to 4 C₁₋₂-alkyl groups, which may be substituted by the group R₅ either at a cyclic carbon atom or at one of the alkyl groups, whilst R₅ is as hereinbefore defined, or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 or 2 C₁₋₂-alkyl groups wherein a methylene group in each case is replaced in the 4 position by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, or by a sulphinyl or sulphonyl group, whilst

R₆ denotes a hydrogen atom, a C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, formyl, C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl group,

an imidazolyl group optionally substituted by 1 to 3 methyl groups,

a C₅₋₇-cycloalkyl group wherein a methylene group is replaced by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, by a sulphinyl or sulphonyl group, whilst R₆ is as hereinbefore defined,

or D together with E denotes a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

a C₁₋₄-alkyl group optionally substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a C₃₋₆-cycloalkyl group,

an aryl, heteroaryl, C₁₋₄-alkylcarbonyl or arylcarbonyl group,

a carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl group or

a carbonyl which is substituted by a 4- to 7-membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7-membered alkyleneimino groups a methylene group may in each case be replaced in the 4 position by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R_6 , by a sulphinyl or sulphonyl group, whilst R_6 is as hereinbefore defined, and

R_c denotes a C_{4-7} -cycloalkoxy or C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxy group wherein the cycloalkyl moiety in each case may be substituted by a C_{1-3} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, C_{1-4} -alkylamino, di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, piperazino, N- $(C_{1-2}$ -alkyl)-piperazino, hydroxy- C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy- C_{1-2} -alkyl, amino- C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkylamino- C_{1-2} -alkyl, di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl, pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl, piperidino- C_{1-2} -alkyl, morpholino- C_{1-2} -alkyl, piperazino- C_{1-2} -alkyl or N- $(C_{1-2}$ -alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkyl group, whilst the abovementioned monosubstituted cycloalkyl moieties may additionally be substituted by a C_{1-3} -alkyl group, or

a 3-pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkoxy, 3-piperidinyl- C_{1-4} -alkoxy, 4-piperidinyl- C_{1-4} -alkoxy, 2-piperidinyl- C_{1-4} -alkoxy, 3-hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkoxy, 4-hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkoxy, 2-hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkoxy, 3-hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkoxy or 4-hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkoxy group wherein in each case the cyclic nitrogen atom is substituted by the group R_6 , where R_6 is as hereinbefore defined.

By the aryl moieties mentioned in the definition of the abovementioned groups is meant a phenyl group which in each case may be monosubstituted by R_7 , mono-, di- or trisubstituted by R_8 or monosubstituted by R_7 and additionally mono- or disubstituted by R_8 , wherein the substituents may be identical or different and

R₇ denotes a cyano, carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylsulphenyl, C₁₋₄-alkylsulphinyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, hydroxy, C₁₋₄-alkylsulphonyloxy, trifluoromethyloxy, nitro, amino, C₁₋₄-alkylamino, di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, C₁₋₄-alkylcarbonylamino, N-(C₁₋₄-alkyl)-C₁₋₄-alkylcarbonylamino, C₁₋₄-alkylsulphonylamino, N-(C₁₋₄-alkyl)-C₁₋₄-alkylsulphonylamino, aminosulphonyl, C₁₋₄-alkylaminosulphonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulphonyl group or a carbonyl group which is substituted by a 5- to 7-membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7-membered alkyleneimino groups in each case a methylene group in the 4 position may be replaced by an oxygen or sulphur atom, by a sulphinyl, sulphonyl, imino or N-(C₁₋₄-alkyl)-imino group, and

R₈ denotes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a C₁₋₄-alkyl, trifluoromethyl or C₁₋₄-alkoxy group or

two groups R₈, if they are bound to adjacent carbon atoms, together denote a C₃₋₅-alkylene, methylenedioxy or 1,3-butadien-1,4-ylene group.

The heteroaryl groups mentioned in the definition of the abovementioned groups also include a 5-membered heteroaromatic group which contains an imino group, an oxygen or sulphur atom or an imino group, an oxygen or sulphur atom and one or two nitrogen atoms, or

a 6-membered heteroaromatic group which contains one, two or three nitrogen atoms,

whilst the abovementioned 5-membered heteroaromatic groups may be substituted in each case by 1 or 2 methyl or ethyl groups and the abovementioned 6-membered heteroaromatic groups may be substituted in each case by 1 or 2 methyl or ethyl groups or

by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom or by a trifluoromethyl, hydroxy, methoxy or ethoxy group.

Preferred compounds of the above general formula I are those wherein

R_a denotes a hydrogen atom,

R_b denotes a phenyl, benzyl or 1-phenylethyl group wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R_1 to R_3 , whilst

R_1 and R_2 , which may be identical or different, in each case denote a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

a C_{1-4} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{4-6} -cycloalkoxy, C_{2-5} -alkenyl or C_{2-5} -alkynyl group,

an aryl, aryloxy, arylmethyl or arylmethoxy group,

a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

a cyano or nitro group and

R_3 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl or C_{1-4} -alkoxy group,

X denotes a methine group substituted by a cyano group or a nitrogen atom,

A denotes an imino group,

B denotes a carbonyl or sulphonyl group,

C denotes a 1,3-allenylene, 1,1- or 1,2-vinylene group,

an ethynylene or 1,3-butadien-1,4-ylene group,

D denotes an alkylene, -CO-alkylene or -SO₂-alkylene group wherein the alkylene moiety in each case contains 1 to 4 carbon atoms and additionally 1 to 4 hydrogen atoms in the alkylene moiety may be replaced by fluorine atoms, whilst the linking of the -CO-alkylene or -SO₂-alkylene group with the adjacent group C in each case must take place via the carbonyl or sulphonyl group,

a -CO-O-alkylene, -CO-NR₄-alkylene or -SO₂-NR₄-alkylene group wherein the alkylene moiety in each case contains 1 to 4 carbon atoms, whilst the linking to the adjacent group C in each case must take place via the carbonyl or sulphonyl group, wherein

R₄ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkyl group,

or, if D is bound to a carbon atom of the group E, it may also denote a bond

or, if D is bound to a nitrogen atom of the group E, it may also denote a carbonyl or sulphonyl group,

E denotes a di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group wherein the alkyl moieties may be identical or different,

an N-(C₁₋₄-alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the C₂₋₄-alkyl moiety is substituted from position 2 by the group R₅, where

R₅ denotes a hydroxy, C₁₋₄-alkoxy or di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group,

a 4- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups wherein in each case a methylene group in position 4 is replaced by an oxygen or sulphur atom or by a sulphinyl, sulphonyl or N-(C₁₋₄-alkyl)-imino group,

a di-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the two C₂₋₄-alkyl moieties in each case are substituted from position 2 onwards by the group R₅, wherein the substituents may be identical or different and R₅ is as hereinbefore defined,

a C₃₋₇-cycloalkylamino or C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino group wherein in each case the nitrogen atom is substituted by a further C₁₋₄-alkyl group,

a C₁₋₄-alkylamino group wherein the nitrogen atom is substituted by an N-(C₁₋₂-alkyl)-3-pyrrolidinyl, N-(C₁₋₂-alkyl)-3-piperidinyl, N-(C₁₋₂-alkyl)-4-piperidinyl, N-(C₁₋₂-alkyl)-3-hexahydro-azepinyl or N-(C₁₋₂-alkyl)-4-hexahydro-azepinyl group,

an 4- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 to 4 methyl groups, which may be substituted either at a cyclic carbon atom or at one of the methyl groups by the group R₅, where R₅ is as hereinbefore defined, or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 or 2 methyl groups wherein in each case a methylene group is replaced in the 4 position by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, by a sulphinyl or sulphonyl group, whilst

R₆ denotes a C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, formyl, C₁₋₄-alkylcarbonyl,

C₁₋₄-alkylsulphonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl group,

a C₅₋₇-cycloalkyl group wherein a methylene group is replaced by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, or by a sulphinyl or sulphonyl group, where R₆ is as hereinbefore defined,

or D together with E denotes a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

a C₁₋₄-alkyl group optionally substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a C₃₋₆-cycloalkyl group,

an aryl, C₁₋₄-alkylcarbonyl or arylcarbonyl group,

a carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl group or

a carbonyl which is substituted by a 4- to 7-membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7-membered alkyleneimino groups in each case a methylene group in the 4 position may be replaced by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, or by a sulphinyl or sulphonyl group, where R₆ is as hereinbefore defined, and

R₆ denotes a C₄₋₇-cycloalkoxy or C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy group wherein the cycloalkyl moiety in each case may be substituted by a C₁₋₃-alkyl, hydroxy, C₁₋₄-alkoxy, di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, N-(C₁₋₂-alkyl)-piperazino, hydroxy-C₁₋₂-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₂-alkyl, di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl, pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl, piperidino-C₁₋₂-alkyl, morpholino-C₁₋₂-alkyl or N-(C₁₋₂-alkyl)-piperazino-C₁₋₂-alkyl group, whilst the abovementioned monosubstituted cycloalkyl

moieties may additionally be substituted by a C_{1-3} -alkyl group, or

a 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy, 3-pyrrolidinyl- C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy, 4-piperidinyl- C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy or 4-hexahydro-azepinyl- C_{1-4} -alkyloxy group wherein in each case the cyclic nitrogen atom is substituted by the group R_6 , where R_6 is as hereinbefore defined, whilst

by the aryl moieties mentioned in the definition of the abovementioned groups is meant a phenyl group which may in each case be monosubstituted by R_7 , mono-, di- or trisubstituted by R_8 or monosubstituted by R_7 and additionally mono- or disubstituted by R_8 , wherein the substituents may be identical or different and

R_7 denotes a cyano, carboxy, C_{1-4} -alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} -alkylaminocarbonyl, di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4} -alkylsulphenyl, C_{1-4} -alkylsulphinyl, C_{1-4} -alkylsulphonyl, hydroxy, C_{1-4} -alkylsulphonyloxy, trifluoromethyloxy, nitro, amino, C_{1-4} -alkylamino, di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino, C_{1-4} -alkylcarbonylamino, N- $(C_{1-4}$ -alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino, C_{1-4} -alkylsulphonylamino, N- $(C_{1-4}$ -alkyl)- C_{1-4} -alkylsulphonylamino, aminosulphonyl, C_{1-4} -alkylaminosulphonyl or di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminosulphonyl group or a carbonyl group which is substituted by a 5- to 7-membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7-membered alkyleneimino groups in each case a methylene group may be replaced in the 4 position by an oxygen or sulphur atom, by a sulphinyl, sulphonyl, imino or N- $(C_{1-4}$ -alkyl)-imino group, and

R_8 denotes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl or C_{1-4} -alkoxy group or

two groups R_8 , if they are bound to adjacent carbon atoms, together denote a C_{3-5} -alkylene, methylenedioxy or 1,3-butadien-1,4-ylene group,

the tautomers, stereoisomers and salts thereof.

Particularly preferred compounds of the above general formula I are those wherein

R_a denotes a hydrogen atom,

R_b denotes a phenyl or benzyl group wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R_1 and R_2 , where

R_1 and R_2 , which may be identical or different, in each case denote a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy group,

X denotes a nitrogen atom,

A denotes an imino group,

B denotes a carbonyl group,

C denotes a 1,3-allenylene or 1,2-vinylene group,

an ethynylene or 1,3-butadien-1,4-ylene group,

D denotes a C_{1-4} -alkylene group,

or, if D is bound to a carbon atom of the group E, it may also denote a bond

or, if D is bound to a nitrogen atom of the group E, it may also denote a carbonyl group,

E denotes a di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group wherein the alkyl moieties may be identical or different,

an N-(C₁₋₄-alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the C₂₋₄-alkyl moiety is substituted position 2 onwards by the group R₅, whilst

R₅ denotes a C₁₋₃-alkoxy or di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups wherein in each case a methylene group is replaced in position 4 by an oxygen atom or by a sulphonyl or N-(C₁₋₃-alkyl)-imino group,

a di-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the two C₂₋₄-alkyl moieties in each case are substituted from position 2 onwards by the group R₅, wherein the substituents may be identical or different and R₅ is as hereinbefore defined,

a C₃₋₅-cycloalkylamino or C₃₋₅-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino group wherein in each case the nitrogen atom is substituted by a further C₁₋₃-alkyl group,

a 5- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 or 2 methyl groups which may be substituted either at a cyclic carbon atom or at one of the methyl groups by the group R₅, where R₅ is as hereinbefore defined, or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 or 2 methyl groups wherein in each case a methylene group is replaced in the 4 position by an oxygen atom or by an imino group substituted by the group R₆, whilst

R_6 denotes a C_{1-3} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkylcarbonyl, C_{1-3} -alkylsulphonyl, aminocarbonyl, C_{1-3} -alkylaminocarbonyl or di- (C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl group,

or D together with E denotes a hydrogen atom,

a C_{1-3} -alkyl group,

an aryl or C_{1-4} -alkylcarbonyl group or

a C_{1-4} -alkoxycarbonyl group,

R_c denotes a C_{4-7} -cycloalkoxy or C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxy group wherein the cycloalkyl moiety in each case may be substituted by a C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy group, or

a 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 4-piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy or 4-hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy group wherein in each case the cyclic nitrogen atom is substituted by the group R_6 , where R_6 is as hereinbefore defined, whilst

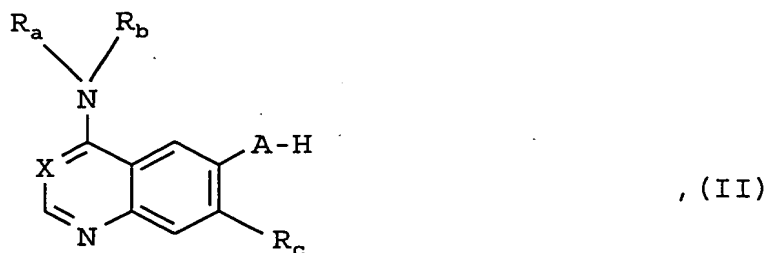
by the aryl moieties mentioned in the definition of the abovementioned groups is meant a phenyl group which may be mono-, di- or trisubstituted by R_8 , wherein the substituents may be identical or different and

R_8 denotes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl or C_{1-4} -alkoxy group,

the tautomers, stereoisomers and salts thereof.

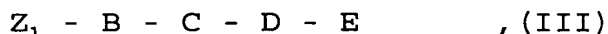
The compounds of general formula I may be prepared, for example, by the following processes:

a) reacting a compound of general formula



wherein

R_a to R_c, A and X are as hereinbefore defined, with a compound of general formula



wherein

B to E are as hereinbefore defined and

Z₁ denotes a leaving group such as a halogen atom, e.g. a chlorine or bromine atom, or a hydroxy group.

The reaction is optionally carried out in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxane optionally in the presence of an inorganic or organic base and optionally in the presence of a dehydrating agent, expediently at temperatures between -50 and 150°C, preferably at temperatures between -20 and 80°C.

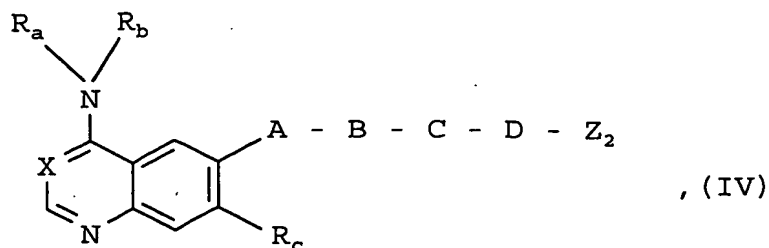
With a compound of general formula III wherein Z₁ denotes a leaving group, the reaction is optionally carried out in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxane

conveniently in the presence of a tertiary organic base such as triethylamine, pyridine or 2-dimethylaminopyridine, in the presence of N-ethyl-diisopropylamine (Hünig base), whilst these organic bases may simultaneously also act as solvent, or in the presence of an inorganic base such as sodium carbonate, potassium carbonate or sodium hydroxide solution expediently at temperatures between -50 and 150°C, preferably at temperatures between -20 and 80°C.

With a compound of general formula III wherein Z_1 denotes a hydroxy group, the reaction is preferably carried out in the presence of a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, thionyl chloride, trimethyl chlorosilane, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, hexamethyldisilazane, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide or 1-hydroxy-benzotriazole and optionally also in the presence of 4-dimethylamino-pyridine, N,N'-carbonyldiimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, expediently in a solvent such as methylene chloride, tetrahydrofuran, dioxane, toluene, chlorobenzene, dimethylsulphoxide, ethylene glycol monomethylether, ethyleneglycol diethylether or sulpholane and optionally in the presence of a reaction accelerator such as 4-dimethylaminopyridine at temperatures between -50 and 150°C, but preferably at temperatures between -20 and 80°C.

b) In order to prepare compounds of general formula I wherein the group E is linked to the group D via a nitrogen atom:

reacting a compound of general formula



wherein

R_a to R_c , A to D and X are as hereinbefore defined and Z_2 denotes a leaving group such as a halogen atom, a substituted hydroxy or sulphonyloxy group such as a chlorine or bromine atom, a methanesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy group, with a compound of general formula



wherein

E' denotes one of the groups mentioned for E hereinbefore, which is linked to the group D via a nitrogen atom.

The reaction is expediently carried out in a solvent such as isopropanol, butanol, tetrahydrofuran, dioxane, toluene, chlorobenzene, dimethylformamide, dimethylsulphoxide, methylene chloride, ethylene glycol monomethylether, ethylene glycol diethylether or sulpholane, optionally in the presence of an inorganic or tertiary organic base, e.g. sodium carbonate or potassium hydroxide, a tertiary organic base, e.g. triethylamine, or in the presence of N-ethyl-diisopropylamine (Hünig base), whilst these organic bases may simultaneously also serve as solvent, and optionally in the presence of a reaction accelerator such as an alkali metal halide at temperatures between -20 and 150°C , but preferably at temperatures between -10 and 100°C . The reaction may, however, also be carried out without a solvent or in an excess of the compound of general formula V used.

If according to the invention a compound of general formula I is obtained which contains an amino, alkylamino or imino group, this may be converted by acylation or sulphonylation into a corresponding acyl or sulphonyl compound of general formula I or

if a compound of general formula I is obtained which contains an amino, alkylamino or imino group, this may be converted by alkylation or reductive alkylation into a corresponding alkyl compound of general formula I or

if a compound of general formula I is obtained which contains a carboxy or hydroxyphosphoryl group, this may be converted by esterification into a corresponding ester of general formula I or

if a compound of general formula I is obtained which contains a carboxy or ester group, this may be converted by reaction with an amine into a corresponding amide of general formula I.

The subsequent esterification is optionally carried out in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxan or most advantageously in a corresponding alcohol, optionally in the presence of an acid such as hydrochloric acid or in the presence of a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, thionylchloride, trimethylchlorosilane, sulphuric acid, methanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide or 1-hydroxy-benzotriazole and optionally additionally in the presence of 4-dimethylamino-pyridine, N,N'-carbonyldiimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, conveniently at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 80°C.

The subsequent ester formation may also be carried out by reacting a compound which contains a carboxy or hydroxyphosphoryl group with a corresponding alkyl halide.

The subsequent acylation or sulphonylation is conveniently carried out in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxane with a corresponding acyl or sulphonyl derivative optionally in the presence of a tertiary organic base or in the presence of an inorganic base or in the presence of a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, sulphuric acid, methanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide or 1-hydroxy-benzotriazole and optionally also in the presence of 4-dimethylamino-pyridine, N,N'-carbonyldiimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, expediently at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 80°C.

The subsequent alkylation is optionally carried out in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxane with an alkylating agent such as a corresponding halide or sulphonic acid ester, e.g. with methyl iodide, ethyl bromide, dimethyl sulphate or benzyl chloride, optionally in the presence of a tertiary organic base or in the presence of an inorganic base, expediently at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 100°C.

The subsequent reductive alkylation is carried out with a corresponding carbonyl compound such as formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde, acetone or butyraldehyde in the presence of a complex metal hydride such as sodium borohydride, lithium borohydride, sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride, expediently at a pH of 6-7 and at ambient temperature or in the presence of a hydration

catalyst, e.g. with hydrogen in the presence of palladium/charcoal, at a hydrogen pressure of 1 to 5 bar. The methylation can also be carried out in the presence of formic acid as reduction agent at elevated temperatures, e.g. at temperatures between 60 and 120°C.

The subsequent amide formation is carried out by reacting a corresponding reactive carboxylic acid derivative with a corresponding amine, optionally in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxane, whilst the amine used may simultaneously serve as solvent, optionally in the presence of a tertiary organic base or in the presence of an inorganic base or with a corresponding carboxylic acid in the presence of a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide or 1-hydroxy-benzotriazole and optionally also in the presence of 4-dimethylamino-pyridine, N,N'-carbonyldiimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, expediently at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 80°C.

In the reactions described hereinbefore, any reactive groups present such as hydroxy, carboxy, phosphono, O-alkyl-phosphono, amino, alkylamino or imino groups may be protected during the reaction by conventional protecting groups which are cleaved again after the reaction.

For example, a protecting group for a hydroxy group may be a trimethylsilyl, acetyl, benzoyl, methyl, ethyl, tert.butyl, trityl, benzyl or tetrahydropyranyl group,

protecting groups for a carboxy group may be a trimethylsilyl, methyl, ethyl, tert.butyl, benzyl or tetrahydropyranyl group,

protecting groups for a phosphono group may be an alkyl group such as the methyl, ethyl, isopropyl or n-butyl group, the phenyl or benzyl group, and

protecting groups for an amino, alkylamino or imino group may be a formyl, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group and additionally, for the amino group, a phthalyl group.

Any protecting group used is optionally subsequently cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxan/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide or aprotically, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C.

However, a benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl group is cleaved, for example hydrogenolytically, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a suitable solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 100°C, but preferably at temperatures between 20 and 60°C, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar. A 2,4-dimethoxybenzyl group, however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid or by treating with iodotrimethylsilane

optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxan, methanol or diethyl ether.

A trifluoroacetyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as hydrochloric acid, optionally in the presence of a solvent such as acetic acid at temperatures between 50 and 120°C or by treating with sodium hydroxide solution optionally in the presence of a solvent such as tetrahydrofuran at temperatures between 0 and 50°C.

A phthalyl group is preferably cleaved in the presence of hydrazine or a primary amine such as methylamine, ethylamine or n-butylamine in a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, toluene/water or dioxan at temperatures between 20 and 50°C.

A single alkyl group may be cleaved from an O,O'-dialkylphosphono group with sodium iodide, for example, in a solvent such as acetone, methylethylketone, acetonitrile or dimethylformamide at temperatures between 40 and 150°C, but preferably at temperatures between 60 and 100°C.

Both alkyl groups may be cleaved from an O,O'-dialkyl-phosphono group with iodotrimethylsilane, bromotrimethylsilane or chlorotrimethylsilane/sodium iodide, for example, in a solvent such as methyl chloride, chloroform or acetonitrile at temperatures between 0°C and the boiling temperature of the reaction mixture, but preferably at temperatures between 20 and 60°C.

Moreover, the compounds of general formula I obtained may be resolved into their enantiomers and/or diastereomers, as mentioned hereinbefore. Thus, for example, cis/trans mixtures may be resolved into their cis and trans isomers, and compounds with at least one optically active carbon atom may be separated into their enantiomers.

Thus, for example, the cis/trans mixtures may be resolved by chromatography into the cis and trans isomers thereof, the compounds of general formula I obtained which occur as racemates may be separated by methods known *per se* (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) into their optical antipodes and compounds of general formula I with at least 2 asymmetric carbon atoms may be resolved into their diastereomers on the basis of their physical-chemical differences using methods known *per se*, e.g. by chromatography and/or fractional crystallisation, and, if these compounds are obtained in racemic form, they may subsequently be resolved into the enantiomers as mentioned above.

The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the diastereomeric mixture of salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis of their differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents. Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, aspartic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be for example (+) or (-)-menthol and an optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)-or (-)-menthyloxycarbonyl.

Furthermore, the compounds of formula I may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid,

phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid.

Moreover, if the new compounds of formula I thus obtained contain a carboxy, hydroxyphosphoryl, sulpho or 5-tetrazolyl group, they may subsequently, if desired, be converted into the salts thereof with inorganic or organic bases, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof. Suitable bases for this purpose include for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, arginine, cyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine.

The compounds of general formulae II to V used as starting materials are known from the literature in some cases or may be obtained by methods known from the literature (cf. Examples I and II).

For example, a starting compound of general formula I is obtained by reacting a 7-fluoro-6-nitro compound correspondingly substituted in the 4 position with a corresponding alkoxide and subsequently reducing the nitro compound thus obtained or

a starting compound of general formula IV is obtained by reacting a 7-fluoro-6-nitro compound correspondingly substituted in the 4 position with a corresponding alkoxide, subsequently reducing the nitro compound thus obtained and then acylating with a corresponding compound.

As already mentioned hereinbefore, the compounds of general formula I according to the invention and the physiologically acceptable salts thereof have valuable pharmacological properties, particularly an inhibiting effect on signal transduction mediated by the Epidermal Growth Factor receptor (EGF-R), whilst this may be achieved for example by inhibiting ligand bonding, receptor dimerisation or tyrosine kinase

itself. It is also possible to block the transmission of signals to components located further down.

The biological properties of the new compounds were investigated as follows:

The inhibition of the EGF-R-mediated signal transmission can be demonstrated e.g. with cells which express human EGF-R and whose survival and proliferation depend on stimulation by EGF or TGF- α . A cell line of murine origin dependent on interleukin-3-(IL-3) which was genetically modified to express functional human EGF-R was used here. The proliferation of these cells known as F/L-HERc can therefore be stimulated either by murine IL-3 or by EGF (cf. von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) and Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

The starting material used for the F/L-HERc cells was the cell line FDC-P₁, the production of which has been described by Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980). Alternatively, however, other growth-factor-dependent cells may also be used (cf. for example Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) and Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). For expressing the human EGF-R cDNA (cf. Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) recombinant retroviruses were used as described by von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988), except that the retroviral vector LXS_N (cf. Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) was used for the expression of the EGF-R cDNA and the line GP+E86 (cf. Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) was used as the packaging cell.

The test was performed as follows:

F/L-HERc cells were cultivated in RPMI/1640 medium (BioWhittaker), supplemented with 10 % foetal calf serum (FCS,

Boehringer Mannheim), 2 mM glutamine (BioWhittaker), standard antibiotics and 20 ng/ml of human EGF (Promega), at 37°C and 5% CO₂. In order to investigate the inhibitory activity of the compounds according to the invention, 1.5×10^4 cells per well were cultivated in triplicate in 96-well dishes in the above medium (200 μ l), the cell proliferation being stimulated with either EGF (20 ng/ml) or murine IL-3. The IL-3 used was obtained from culture supernatants of the cell line X63/0 mIL-3 (cf. Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). The compounds according to the invention were dissolved in 100% dimethylsulphoxide (DMSO) and added to the cultures in various dilutions, the maximum DMSO concentration being 1%. The cultures were incubated for 48 hours at 37°C.

In order to determine the inhibitory activity of the compounds according to the invention the relative cell number was measured in O.D. units using the Cell Titer 96TM Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega). The relative cell number was calculated as a percentage of the control (F/LHERc cells without inhibitor) and the concentration of active substance which inhibits the proliferation of the cells by 50% (IC₅₀) was derived therefrom. The following results were obtained:

Compound (Example No.)	Inhibition of EGF-dependent proliferation IC ₅₀ [nM]
1	< 0.35
2(3)	0.35

The compounds of general formula I according to the invention thus inhibit signal transduction by tyrosine kinases, as demonstrated by the example of the human EGF receptor, and are therefore useful for treating pathophysiological processes caused by hyperfunction of tyrosine kinases. These are e.g. benign or malignant tumours, particularly tumours of

epithelial and neuroepithelial origin, metastasisation and the abnormal proliferation of vascular endothelial cells (neoangiogenesis).

The compounds according to the invention are also useful for preventing and treating diseases of the airways and lungs which are accompanied by increased or altered production of mucus caused by stimulation by tyrosine kinases, e.g. in inflammatory diseases of the airways such as chronic bronchitis, chronic obstructive bronchitis, asthma, bronchiectasis, allergic or non-allergic rhinitis or sinusitis, cystic fibrosis, α 1-antitrypsin deficiency, or coughs, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis and hyperreactive airways.

The compounds are also suitable for treating diseases of the gastrointestinal tract and bile duct and gall bladder which are associated with disrupted activity of the tyrosine kinases, such as may be found e.g. in chronic inflammatory changes such as cholecystitis, Crohns' disease, ulcerative colitis, and ulcers in the gastrointestinal tract or such as may occur in diseases of the gastrointestinal tract which are associated with increased secretions, such as Ménétrières' disease, secreting adenomas and protein loss syndrome.

In addition, the compounds of general formula I and the physiologically acceptable salts thereof may be used to treat other diseases caused by abnormal function of tyrosine kinases, such as e.g. epidermal hyperproliferation (psoriasis), inflammatory processes, diseases of the immune system, hyperproliferation of haematopoietic cells, etc.

By reason of their biological properties the compounds according to the invention may be used on their own or in conjunction with other pharmacologically active compounds, for example in tumour therapy, in monotherapy or in conjunction with other anti-tumour therapeutic agents, for example in

combination with topoisomerase inhibitors (e.g. etoposide), mitosis inhibitors (e.g. vinblastine), compounds which interact with nucleic acids (e.g. cis-platin, cyclophosphamide, adriamycin), hormone antagonists (e.g. tamoxifen), inhibitors of metabolic processes (e.g. 5-FU etc.), cytokines (e.g. interferons), antibodies, etc. For treating respiratory tract diseases, these compounds may be used on their own or in conjunction with other therapeutic agents for the airways, such as substances with a secretolytic, broncholytic and/or antiinflammatory activity. For treating diseases in the region of the gastrointestinal tract, these compounds may also be administered on their own or in conjunction with substances having an effect on motility or secretion. These combinations may be administered either simultaneously or sequentially.

These compounds may be administered either on their own or in conjunction with other active substances by intravenous, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal or intranasal route, by inhalation or transdermally or orally, whilst aerosol formulations are particularly suitable for inhalation.

For pharmaceutical use the compounds according to the invention are generally used for warm-blooded vertebrates, particularly humans, in doses of 0.01-100 mg/kg of body weight, preferably 0.1-15 mg/kg. For administration they are formulated with one or more conventional inert carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, stearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof in conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions, solutions, sprays or suppositories.

The following Examples are intended to illustrate the present invention without restricting it:

Preparation of the starting compounds:

Example I

6-Amino-4-[(3-bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-quinazoline

1.00 g of 4-[(3-bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-nitro-quinazoline is dissolved in 16 ml of water, 35 ml of ethanol and 1.3 ml of glacial acetic acid and heated to boiling. Then 540 mg of iron powder are added with stirring. The reaction mixture is refluxed for about another 35 minutes. For working up the cooled reaction mixture is diluted with 15 ml of ethanol, made alkaline with 15 N sodium hydroxide solution, combined with 20 g of Extrelute and stirred for about 20 minutes. The precipitate formed is suction filtered and washed with 200 ml of warm ethanol. The filtrate is concentrated by evaporation, mixed with about 30 ml of water and extracted 3 x with 70 ml of methylene chloride/methanol (9:1) each time. The combined extracts are dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation, leaving a beige solid.

Yield: 716 mg (76 % of theory)

Melting point: 191-198°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

The following compounds are obtained analogously to Example I:

(1) 6-Amino-4-[(3-bromophenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)ethoxy]-quinazoline

Melting point: 197°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 456, 458 [M+H]⁺

(2) 6-Amino-4-[(3-bromophenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)methoxy]-quinazoline

Melting point: 207-208°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 442, 444 [M+H]⁺

(3) 6-Amino-4-[(3-bromophenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-quinazoline

Melting point: 170°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 428, 430 [M+H]⁺

(4) 6-Amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-cyclopropyl-methoxy-quinazoline

Melting point: 209°C

R_f value: 0.68 (silica gel, ethyl acetate)

Example II

4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyl-oxy]-6-nitro-quinazoline

To a solution of 1.45 g of 3-(1-methyl-piperidin-4-yl)-propan-1-ol in 40 ml of tetrahydrofuran are added 360 mg of sodium hydride. The white suspension formed is stirred for 15 minutes at 65°C, cooled and mixed with 1.45 g of 4-[(3-bromophenyl)amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline, whereupon the mixture suddenly turns dark red. The reaction mixture is stirred first for 10 minutes at ambient temperature, then for 45 minutes at 65°C. As the reaction is not yet complete, a further 150 mg of sodium hydride are added and the mixture is stirred for a further 45 minutes at 65°C. The solvent is distilled off using a rotary evaporator and the brown residue is stirred with 50 ml of ice water. The aqueous phase is extracted with methylene chloride. The combined extracts are washed with water, dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation. The crude product is purified by chromatography over a silica gel column with methylene chloride/methanol/concentrated ammonia solution (90:10:0.05).

Yield: 1.30 g of (65 % of theory)

R_f value: 0.28 (silica gel, methylene chloride/methanol/concentrated aqueous ammonia solution = 90:10:0.1)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

The following compounds are prepared analogously to Example II:

(1) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-nitro-quinazoline

Melting point: 152°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-nitro-quinazoline

Melting point: 205-207°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 472, 474 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-nitro-quinazoline

Melting point: 219°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-quinazoline (carried out in dimethylformamide with potassium tert.butoxide as base)

Melting point: 211-213°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺

Preparation of the end products:

Example 1

4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-quinazoline

To a solution of 300 mg of 6-amino-4-[(3-bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-quinazoline in 7 ml of dichloromethane are added 0.28 ml of triethylamine. The reaction mixture is cooled to about -10°C in an ice/sodium chloride cooling bath. Then a solution of 59 µl of acrylic acid chloride in 1 ml of tetrahydrofuran is added dropwise within 10 minutes. The cooling bath is removed and the mixture is stirred for a further 15 minutes at ambient temperature. For working up, the reaction mixture is poured on to 20 ml of ice water and mixed with 2-3 ml of 2 N sodium hydroxide solution, whereupon a light-coloured precipitate is formed. The precipitate is suction filtered, washed with cold water and dissolved in dichloromethane. The solution is dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation. The resin-like crude product is purified by chromatography over a silica gel column with methylene chloride/methanol/concentrated ammonia solution (90:10:0.5).

Yield: 118 mg (35 % of theory)

R_f value: 0.35 (silica gel, methylene chloride/methanol/concentrated aqueous ammonia solution = 90:10:0.1)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺

The following compounds are obtained analogously to Example 1:

(1) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-quinazoline

Melting point: 129°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-quinazoline

Melting point: 174°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-quinazoline

Melting point: 166°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-quinazoline

R_f value: 0.67 (silica gel, methylene chloride/methanol/concentrated aqueous ammonia solution = 40:10:0.5)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-quinazoline

R_f value: 0.45 (aluminium oxide, activity III; ethyl acetate/methanol = 4:1)

Mass spectrum (EI): m/z = 509, 511 [M]⁺

(6) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(3-ethoxycarbonyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-quinazoline

R_f value: 0.28 (silica gel, methylene chloride/methanol/concentrated aqueous ammonia solution = 90:10:0.1)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 596, 598 [M+H]⁺

Example 2

4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2,4-hexadien-1-yl)amino]-quinazolin

To 31 mg of sorbic acid in 1 ml of tetrahydrofuran are added 40 µl of isobutyl chloroformate followed by 45 µl of N-

methylmorpholine whilst cooling with an ice bath. The white suspension is stirred for one minute, then a solution of 100 mg of 6-amino-4-[(3-bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-quinazoline in 1.5 ml of pyridine is added. The ice bath is removed and the reaction mixture is stirred overnight. For working up, it is poured onto 20 ml of ice water, stirred for 30 minutes and adjusted to pH 9-10 with a few drops of 2 N sodium hydroxide solution. The aqueous phase is extracted with methylene chloride, the combined organic phases are dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation. The resin-like crude product is purified by chromatography over an aluminium oxide column (activity III) with methylene chloride/methanol (99.5:0.5).

Yield: 62 mg (52 % of theory)

R_f value: 0.29 (aluminium oxide, activity III; methylene chloride/methanol = 98:2)

Mass spectrum (EI): m/z = 563, 565 [M]⁺

The following compounds are obtained analogously to Example 2:

(1) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-quinazoline

R_f value: 0.26 (aluminium oxide, activity III; methylene chloride/methanol = 98:2)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 538, 540 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(3-phenyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-quinazoline

R_f value: 0.26 (aluminium oxide, activity III; methylene chloride/methanol = 98:2)

Mass spectrum (EI): m/z = 599, 601 [M]⁺

(3) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-butyln-1-yl)amino]-quinazoline

R_f value: 0.40 (aluminium oxide, activity III; methylene chloride/methanol = 98:2)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 536, 538 [M+H]⁺

Example 3

4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

To a solution of 640 mg of 4-bromo-2-butenic acid in 10 ml of methylene chloride are added, at ambient temperature, 0.67 ml of oxalyl chloride and one drop of dimethylformamide. The reaction mixture is stirred for about another half hour at ambient temperature, until the development of gas has ceased. The acid chloride formed is substantially freed from solvent *in vacuo* using a rotary evaporator. Then the crude product is dissolved in 10 ml of methylene chloride and added dropwise, whilst cooling with an ice bath, to a mixture of 1.00 g of 6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline and 1.60 ml of Hünig base in 50 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred for 1.5 hours in an ice bath and for a further 2 hours at ambient temperature. Then 2.90 ml of diethylamine are added and the mixture is stirred for 2.5 days at ambient temperature. To work it up, the reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated by evaporation. The filter residue is purified by chromatography over a silica gel column with ethyl acetate/methanol (19:1).

Yield: 550 mg (40 % of theory)

Melting point: 114°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

The following compounds are obtained analogously to Example 3:

(1) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

R_f value: 0.53 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI⁻): m/z = 510 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

R_f value: 0.44 (silica gel, ethyl acetate/methanol/concentrated aqueous ammonia solution = 9:1:0.1)

Mass spectrum (EI): m/z = 538, 540 [M]⁺

The following compounds may also be obtained analogously to the above Examples and other methods known from the literature:

(1) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(2) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dibutylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(3) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(4) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(5) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(6) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(7) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(8) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(4-methylsulphonyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(9) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(10) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-{4-[(N,N-dimethylamino) carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(11) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(12) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(13) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-methyl-N-methylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(14) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-butyn-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(15) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-butyn-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(16) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(17) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-butyn-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(18) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-butyne-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(19) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(4-methylsulphonyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-butyne-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(20) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(21) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-({4-[(3-N,N-dimethyl-amino-propan-1-yl) amino]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(22) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-({2-[(N,N-diethylamino) methyl]-1-oxo-2-propene-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(23) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(24) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-({4-[N,N-bis(2-methoxyethyl) amino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(25) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(26) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclobutylmethoxy-quinazoline

(27) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopentylmethoxy-quinazoline

(28) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclohexylmethoxy-quinazoline

(29) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-(2-cyclopropylethoxy)-quinazoline

(30) 4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl) amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-(3-cyclopropylpropyloxy)-quinazoline

Example 4

Coated tablets containing 75 mg of active substance

1 tablet core contains:

active substance	75.0 mg
calcium phosphate	93.0 mg
corn starch	35.5 mg
polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
hydroxypropylmethylcellulose	15.0 mg
magnesium stearate	<u>1.5 mg</u>
	230.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with calcium phosphate, corn starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose and half the specified amount of magnesium stearate. Blanks 13 mm in diameter are produced in a tablet-making machine and these are then rubbed through a screen with a mesh size of 1.5 mm using a suitable machine and mixed with the rest of the

magnesium stearate. This granulate is compressed in a tablet-making machine to form tablets of the desired shape.

Weight of core: 230 mg

die: 9 mm, convex

The tablet cores thus produced are coated with a film consisting essentially of hydroxypropylmethylcellulose. The finished film-coated tablets are polished with beeswax.

Weight of coated tablet: 245 mg.

Example 5

Tablets containing 100 mg of active substance

Composition:

1 tablet contains:

active substance	100.0 mg
lactose	80.0 mg
corn starch	34.0 mg
polyvinylpyrrolidone	4.0 mg
magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
	220.0 mg

Method of Preparation:

The active substance, lactose and starch are mixed together and uniformly moistened with an aqueous solution of the polyvinylpyrrolidone. After the moist composition has been screened (2.0 mm mesh size) and dried in a rack-type drier at 50°C it is screened again (1.5 mm mesh size) and the lubricant is added. The finished mixture is compressed to form tablets.

Weight of tablet: 220 mg

Diameter: 10 mm, biplanar, facettted on both sides and notched on one side.

Example 6

Tablets containing 150 mg of active substance

Composition:

1 tablet contains:

active substance	50.0 mg
powdered lactose	89.0 mg
corn starch	40.0 mg
colloidal silica	10.0 mg
polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
magnesium stearate	<u>1.0 mg</u>
	300.0 mg

Preparation:

The active substance mixed with lactose, corn starch and silica is moistened with a 20% aqueous polyvinylpyrrolidone solution and passed through a screen with a mesh size of 1.5 mm. The granules, dried at 45°C, are passed through the same screen again and mixed with the specified amount of magnesium stearate. Tablets are pressed from the mixture.

Weight of tablet: 300 mg

die: 10 mm, flat

Example 7

Hard gelatine capsules containing 150 mg of active substance

1 capsule contains:

active substance		50.0 mg
corn starch (dried)	approx.	80.0 mg
lactose (powdered)	approx.	87.0 mg
magnesium stearate		<u>3.0 mg</u>
	approx.	420.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with the excipients, passed through a screen with a mesh size of 0.75 mm and homogeneously mixed using a suitable apparatus. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

Capsule filling: approx. 320 mg

Capsule shell: size 1 hard gelatine capsule.

Example 8

Suppositories containing 150 mg of active substance

1 suppository contains:

active substance	150.0 mg
polyethyleneglycol 1500	550.0 mg
polyethyleneglycol 6000	460.0 mg
polyoxyethylene sorbitan monostearate	<u>840.0 mg</u>
	2,000.0 mg

Preparation:

After the suppository mass has been melted the active substance is homogeneously distributed therein and the melt is poured into chilled moulds.

Example 9

Suspension containing 50 mg of active substance

100 ml of suspension contain:

active substance	1.00 g
carboxymethylcellulose-Na-salt	0.10 g
methyl p-hydroxybenzoate	0.05 g
propyl p-hydroxybenzoate	0.01 g
glucose	10.00 g
glycerol	5.00 g
70% sorbitol solution	20.00 g
flavouring	0.30 g

ad

The distilled water is heated to 70°C. The methyl and propyl p-hydroxybenzoates together with the glycerol and sodium salt of carboxymethylcellulose are dissolved therein with stirring. The solution is cooled to ambient temperature and the active substance is added and homogeneously dispersed therein with stirring. After the sugar, the sorbitol solution and the flavouring have been added and dissolved, the suspension is evacuated with stirring to eliminate air.

Example 10

Composition:

Preparation:

Example 11

Composition:

active substance		50.0 mg
0.01 N hydrochloric acid q.s.		
double-distilled water	ad	10.0 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 10 ml ampoules.

Example 12

Capsules for powder inhalation containing 5 mg of active substance

1 capsule contains:

active substance	5.0 mg
lactose for inhalation	<u>15.0 mg</u>
	20.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with lactose for inhalation. The mixture is packed into capsules in a capsule-making machine (weight of the empty capsule approx. 50 mg).

weight of capsule: 70.0 mg

size of capsule = 3

Example 13

Solution for inhalation for hand-held nebulisers containing 2.5 mg active substance

1 spray contains:

active substance	2.500 mg
benzalkonium chloride	0.001 mg

1N hydrochloric acid q.s.

ethanol/water (50/50)

ad 15.000 mg

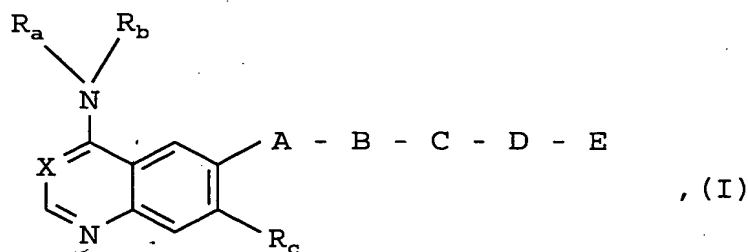
Preparation:

The active substance and benzalkonium chloride are dissolved in ethanol/water (50/50). The pH of the solution is adjusted with 1N hydrochloric acid. The resulting solution is filtered and transferred into suitable containers for use in hand-held nebulisers (cartridges).

Contents of the container: 4.5 g

Patent Claims

1. Bicyclic heterocycles of general formula



wherein

R_a denotes a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkyl group,

R_b denotes a phenyl, benzyl or 1-phenylethyl group wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R₁ to R₃, whilst

R₁ and R₂, which may be identical or different, in each case denote a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

a C₁₋₄-alkyl, hydroxy, C₁₋₄-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkyl, C₄₋₆-cycloalkoxy, C₂₋₅-alkenyl or C₂₋₅-alkynyl group,

an aryl, aryloxy, arylmethyl or arylmethoxy group,

a C₃₋₅-alkenyloxy or C₃₋₅-alkynyloxy group, whilst the unsaturated moiety may not be linked to the oxygen atom,

a C₁₋₄-alkylsulphenyl, C₁₋₄-alkylsulphinyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, C₁₋₄-alkylsulphonyloxy, trifluoromethylsulphenyl, trifluoromethylsulphinyl or trifluoromethylsulphonyl group,

a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

an ethyl or ethoxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a cyano or nitro group or an amino group optionally substituted by one or two C_{1-4} -alkyl groups, wherein the substituents may be identical or different, or

R_1 together with R_2 , if they are bound to adjacent carbon atoms, denote a $-CH=CH-CH=CH$, $-CH=CH-NH$ or $-CH=N-NH$ group and

R_3 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl or C_{1-4} -alkoxy group,

X denotes a methine group substituted by a cyano group or a nitrogen atom,

A denotes an imino group optionally substituted by a C_{1-4} -alkyl group,

B denotes a carbonyl or sulphonyl group,

C denotes a 1,3-allenylene, 1,1- or 1,2-vinylene group which may be substituted in each case by one or two methyl groups or by a trifluoromethyl group,

an ethynylene group or

a 1,3-butadien-1,4-ylene group optionally substituted by 1 to 4 methyl groups or by a trifluoromethyl group,

D denotes an alkylene, -CO-alkylene or -SO₂-alkylene group wherein the alkylene moiety in each case contains 1 to 8 carbon atoms and additionally 1 to 4 hydrogen atoms in the alkylene moiety may be replaced by fluorine atoms, whilst the linking of the -CO-alkylene or -SO₂-alkylene group to the adjacent group C in each case must take place via the carbonyl or sulphonyl group,

a -CO-O-alkylene, -CO-NR₄-alkylene or -SO₂-NR₄-alkylene group wherein the alkylene moiety in each case contains 1 to 8 carbon atoms, whilst the linking to the adjacent group C in each case must take place via the carbonyl or sulphonyl group, wherein

R₄ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkyl group,

or, if D is bound to a carbon atom of the group E, it may also denote a bond

or, if D is bound to a nitrogen atom of the group E, it may also denote a carbonyl or sulphonyl group,

E denotes an amino, C₁₋₄-alkylamino or di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group wherein the alkyl moieties may be identical or different,

a C₂₋₄-alkylamino group wherein the alkyl moiety is substituted from position 2 by the group R₅, whilst

R₅ denotes a hydroxy, C₁₋₄-alkoxy, amino, C₁₋₄-alkylamino or di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group,

a 4- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups wherein in each

case a methylene group in position 4 is replaced by an oxygen or sulphur atom, by a sulphinyl, sulphonyl, imino or N-(C₁₋₄-alkyl)-imino group,

an N-(C₁₋₄-alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the C₂₋₄-alkyl moiety is substituted from position 2 onwards by the group R₅, whilst R₅ is as hereinbefore defined,

a di-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the two C₂₋₄-alkyl moieties are substituted in each case from position 2 onwards by the group R₅, whilst the substituents may be identical or different and R₅ is as hereinbefore defined,

a C₃₋₇-cycloalkylamino or C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino group wherein in each case the nitrogen atom may be substituted by a further C₁₋₄-alkyl group,

an amino or C₁₋₄-alkylamino group wherein in each case the nitrogen atom is substituted by a 3-pyrrolidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 3-hexahydro-azepinyl or 4-hexahydro-azepinyl group optionally substituted by 1 to 3 C₁₋₄-alkyl groups,

a 4- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 to 4 C₁₋₂-alkyl groups, which may be substituted by the group R₅ either at a cyclic carbon atom or at one of the alkyl groups, whilst R₅ is as hereinbefore defined, or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 or 2 C₁₋₂-alkyl groups wherein a methylene group in each case is replaced in the 4 position by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, or by a sulphinyl or sulphonyl group, whilst

R₆ denotes a hydrogen atom, a C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, formyl, C₁₋₄-alkylcarbonyl,

C₁₋₄-alkylsulphonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl group,

an imidazolyl group optionally substituted by 1 to 3 methyl groups,

a C₅₋₇-cycloalkyl group wherein a methylene group is replaced by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, by a sulphinyl or sulphonyl group, whilst R₆ is as hereinbefore defined,

or D together with E denotes a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

a C₁₋₄-alkyl group optionally substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a C₃₋₆-cycloalkyl group,

an aryl, heteroaryl, C₁₋₄-alkylcarbonyl or arylcarbonyl group,

a carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl group or

a carbonyl which is substituted by a 4- to 7-membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7-membered alkyleneimino groups in each case a methylene group may be replaced in the 4 position by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, by a sulphinyl or sulphonyl group, whilst R₆ is as hereinbefore defined, and

R_c denotes a C₄₋₇-cycloalkoxy or C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy group wherein the cycloalkyl moiety in each case may be substituted by a C₁₋₃-alkyl, hydroxy, C₁₋₄-alkoxy, amino, C₁₋₄-alkylamino, di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, piperazino, N-(C₁₋₂-alkyl)-piperazino, hydroxy-C₁₋₂-alkyl,

C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₂-alkyl, amino-C₁₋₂-alkyl, C₁₋₄-alkylamino-C₁₋₂-alkyl, di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl, pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl, piperidino-C₁₋₂-alkyl, morpholino-C₁₋₂-alkyl, piperazino-C₁₋₂-alkyl or N-(C₁₋₂-alkyl)-piperazino-C₁₋₂-alkyl group, whilst the abovementioned monosubstituted cycloalkyl moieties may additionally be substituted by a C₁₋₃-alkyl group, or

a 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 4-piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy or 4-hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy group wherein in each case the cyclic nitrogen atom is substituted by the group R₆, where R₆ is as hereinbefore defined, whilst

by the aryl moieties mentioned in the definition of the abovementioned groups is meant a phenyl group which in each case may be monosubstituted by R₇, mono-, di- or trisubstituted by R₈ or monosubstituted by R₇ and additionally mono- or disubstituted by R₈, wherein the substituents may be identical or different and

R₇ denotes a cyano, carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylsulphenyl, C₁₋₄-alkylsulphinyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, hydroxy, C₁₋₄-alkylsulphonyloxy, trifluoromethyloxy, nitro, amino, C₁₋₄-alkylamino, di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, C₁₋₄-alkylcarbonylamino, N-(C₁₋₄-alkyl)-C₁₋₄-alkylcarbonylamino, C₁₋₄-alkylsulphonylamino, N-(C₁₋₄-alkyl)-C₁₋₄-alkylsulphonylamino, aminosulphonyl, C₁₋₄-alkylaminosulphonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulphonyl group or a carbonyl group which is substituted by a 5- to 7-membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7-membered alkyleneimino groups in each case a methylene group in the 4 position may be replaced by an

oxygen or sulphur atom, by a sulphinyl, sulphonyl, imino or N-(C₁₋₄-alkyl)-imino group, and

R₈ denotes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a C₁₋₄-alkyl, trifluoromethyl or C₁₋₄-alkoxy group or

two groups R₈, if they are bound to adjacent carbon atoms, together denote a C₃₋₅-alkylene, methylenedioxy or 1,3-butadien-1,4-ylene group,

and the heteroaryl groups mentioned in the definition of the abovementioned groups include a 5-membered heteroaromatic group which contains an imino group, an oxygen or sulphur atom or an imino group, an oxygen or sulphur atom and one or two nitrogen atoms, or

a 6-membered heteroaromatic group which contains one, two or three nitrogen atoms,

whilst the abovementioned 5-membered heteroaromatic groups may be substituted in each case by 1 or 2 methyl or ethyl groups and the abovementioned 6-membered heteroaromatic groups may be substituted in each case by 1 or 2 methyl or ethyl groups or by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom or by a trifluoromethyl, hydr-oxy, methoxy or ethoxy group,

the tautomers, stereoisomers and salts thereof.

2. Bicyclic heterocycles of general formula I according to claim 1, wherein

R_a denotes a hydrogen atom,

R_b denotes a phenyl, benzyl or 1-phenylethyl group wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R₁ to R₃, whilst

R_1 and R_2 , which may be identical or different, in each case denote a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

a C_{1-4} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{4-6} -cycloalkoxy, C_{2-5} -alkenyl or C_{2-5} -alkynyl group,

an aryl, aryloxy, arylmethyl or arylmethoxy group,

a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

a cyano or nitro group and

R_3 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl or C_{1-4} -alkoxy group,

X denotes a methine group substituted by a cyano group or a nitrogen atom,

A denotes an imino group,

B denotes a carbonyl or sulphonyl group,

C denotes a 1,3-allenylene, 1,1- or 1,2-vinylene group,

an ethynylene or 1,3-butadien-1,4-ylene group,

D denotes an alkylene, -CO-alkylene or -SO₂-alkylene group wherein the alkylene moiety in each case contains 1 to 4 carbon atoms and additionally 1 to 4 hydrogen atoms in the alkylene moiety may be replaced by fluorine atoms, whilst the linking of the -CO-alkylene or -SO₂-alkylene group to the adjacent group C in each case must take place via the carbonyl or sulphonyl group,

a -CO-O-alkylene, -CO-NR₄-alkylene or -SO₂-NR₄-alkylene group wherein the alkylene moiety in each case contains 1 to 4 carbon atoms, whilst the linking to the adjacent group C in each case must take place via the carbonyl or sulphonyl group, wherein

R₄ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkyl group,

or, if D is bound to a carbon atom of the group E, it may also denote a bond,

or, if D is bound to a nitrogen atom of the group E, it may also denote a carbonyl or sulphonyl group,

E denotes a di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group wherein the alkyl moieties may be identical or different,

an N-(C₁₋₄-alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the C₂₋₄-alkyl moiety is substituted from position 2 by the group R₅, where

R₅ denotes a hydroxy, C₁₋₄-alkoxy or di-(C₁₋₄-alkyl)-amino group,

a 4- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups wherein in each case a methylene group in position 4 is replaced by an oxygen or sulphur atom, or by a sulphinyl, sulphonyl or N-(C₁₋₄-alkyl)-imino group,

a di-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the two C₂₋₄-alkyl moieties in each case are substituted from position 2 onwards by the group R₅, wherein the substituents may be identical or different and R₅ is as hereinbefore defined,

a C₃₋₇-cycloalkylamino or C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino group wherein in each case the nitrogen atom is substituted by a further C₁₋₄-alkyl group,

a C₁₋₄-alkylamino group wherein the nitrogen atom is substituted by an N-(C₁₋₂-alkyl)-3-pyrrolidinyl, N-(C₁₋₂-alkyl)-3-piperidinyl, N-(C₁₋₂-alkyl)-4-piperidinyl, N-(C₁₋₂-alkyl)-3-hexahydro-azepinyl or N-(C₁₋₂-alkyl)-4-hexahydro-azepinyl group,

an 4- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 to 4 methyl groups, which may be substituted either at a cyclic carbon atom or at one of the methyl groups by the group R₅, where R₅ is as hereinbefore defined, or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 or 2 methyl groups wherein in each case a methylene group is replaced in the 4 position by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, by a sulphinyl or sulphonyl group, whilst

R₆ denotes a C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, formyl, C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl group,

a C₅₋₇-cycloalkyl group wherein a methylene group is replaced by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, or by a sulphinyl or sulphonyl group, where R₆ is as hereinbefore defined,

or D together with E denotes a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

a C₁₋₄-alkyl group optionally substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a C₃₋₆-cycloalkyl group,

an aryl, C₁₋₄-alkylcarbonyl or arylcarbonyl group,

a carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl group or

a carbonyl group which is substituted by a 4- to 7-membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7-membered alkyleneimino groups in each case a methylene group in the 4 position may be replaced by an oxygen or sulphur atom, by an imino group substituted by the group R₆, or by a sulphinyl or sulphonyl group, where R₆ is as hereinbefore defined, and

R₆ denotes a C₄₋₇-cycloalkoxy or C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy group wherein the cycloalkyl moiety in each case may be substituted by a C₁₋₃-alkyl, hydroxy, C₁₋₄-alkoxy, di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, N-(C₁₋₂-alkyl)-piperazino, hydroxy-C₁₋₂-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₂-alkyl, di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl, pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl, piperidino-C₁₋₂-alkyl, morpholino-C₁₋₂-alkyl or N-(C₁₋₂-alkyl)-piperazino-C₁₋₂-alkyl group, whilst the abovementioned monosubstituted cycloalkyl moieties may additionally be substituted by a C₁₋₃-alkyl group, or

a 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 4-piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy or 4-hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy group wherein in each case the cyclic nitrogen atom is substituted by the group R₆, where R₆ is as hereinbefore defined, whilst

by the aryl moieties mentioned in the definition of the abovementioned groups is meant a phenyl group which may in each case be monosubstituted by R_7 , mono-, di- or trisubstituted by R_8 or monosubstituted by R_7 and additionally mono- or disubstituted by R_8 , wherein the substituents may be identical or different and

R_7 denotes a cyano, carboxy, C_{1-4} -alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} -alkylaminocarbonyl, di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4} -alkylsulphenyl, C_{1-4} -alkylsulphinyl, C_{1-4} -alkylsulphonyl, hydroxy, C_{1-4} -alkylsulphonyloxy, trifluoromethyloxy, nitro, amino, C_{1-4} -alkylamino, di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino, C_{1-4} -alkylcarbonylamino, N- $(C_{1-4}$ -alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino, C_{1-4} -alkylsulphonylamino, N- $(C_{1-4}$ -alkyl)- C_{1-4} -alkylsulphonylamino, aminosulphonyl, C_{1-4} -alkylaminosulphonyl or di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminosulphonyl group or a carbonyl group which is substituted by a 5- to 7-membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7-membered alkyleneimino groups in each case a methylene group may be replaced in the 4 position by an oxygen or sulphur atom, by a sulphinyl, sulphonyl, imino or N- $(C_{1-4}$ -alkyl)-imino group, and

R_8 denotes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl or C_{1-4} -alkoxy group or

two groups R_8 , if they are bound to adjacent carbon atoms, together denote a $C_{3,5}$ -alkylene, methylenedioxy or 1,3-butadien-1,4-ylene group,

the tautomers, stereoisomers and salts thereof.

3. Bicyclic heterocycles of general formula I according to claim 1, wherein

R_a denotes a hydrogen atom,

R_b denotes a phenyl or benzyl group wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R_1 and R_2 , where

R_1 and R_2 , which may be identical or different, in each case denote a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy group,

X denotes a nitrogen atom,

A denotes an imino group,

B denotes a carbonyl group,

C denotes a 1,3-allenylene or 1,2-vinylene group,

an ethynylene or 1,3-butadien-1,4-ylene group,

D denotes a C_{1-4} -alkylene group,

or, if D is bound to a carbon atom of the group E, it may also denote a bond,

or, if D is bound to a nitrogen atom of the group E, it may also denote a carbonyl group,

E denotes a di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino group wherein the alkyl moieties may be identical or different,

an N- $(C_{1-4}$ -alkyl)-N- $(C_{2-4}$ -alkyl)-amino group wherein the C_{2-4} -alkyl moiety is substituted from position 2 onwards by the group R_5 , whilst

R_5 denotes a C_{1-3} -alkoxy or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by one or two methyl groups wherein in each

case a methylene group is replaced in position 4 by an oxygen atom or by a sulphonyl or N-(C₁₋₃-alkyl)-imino group,

a di-(C₂₋₄-alkyl)-amino group wherein the two C₂₋₄-alkyl moieties in each case are substituted from position 2 onwards by the group R₅, wherein the substituents may be identical or different and R₅ is as hereinbefore defined,

a C₃₋₅-cycloalkylamino or C₃₋₅-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino group wherein in each case the nitrogen atom is substituted by a further C₁₋₃-alkyl group,

a 5- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 or 2 methyl groups which may be substituted either at a cyclic carbon atom or at one or the methyl groups by the group R₅, where R₅ is as hereinbefore defined, or

a 6- to 7-membered alkyleneimino group optionally substituted by 1 or 2 methyl groups wherein in each case a methylene group is replaced in the 4 position by an oxygen atom or by an imino group substituted by the group R₆, whilst

R₆ denotes a C₁₋₃-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkylcarbonyl, C₁₋₃-alkylsulphonyl; aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group,

or D together with E denotes a hydrogen atom,

a C₁₋₃-alkyl group,

an aryl or C₁₋₄-alkylcarbonyl group or

a C₁₋₄-alkoxycarbonyl group,

R_c denotes a C_{4-7} -cycloalkoxy or C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxy group wherein the cycloalkyl moiety in each case may be substituted by a C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy group, or

a 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 4-piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy or 4-hexahydro-azepinyl- C_{1-3} -alkyloxy group wherein in each case the cyclic nitrogen atom is substituted by the group R_6 , where R_6 is as hereinbefore defined, whilst

by the aryl moieties mentioned in the definition of the abovementioned groups is meant a phenyl group which may be mono-, di- or trisubstituted by R_8 , wherein the substituents may be identical or different and

R_8 denotes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl or C_{1-4} -alkoxy group,

the tautomers, stereoisomers and salts thereof.

4. Physiologically acceptable salts of the compounds according to at least one of claims 1 to 3 with inorganic or organic acids or bases.

5. Pharmaceutical compositions containing a compound according to at least one of claims 1 to 3 or a physiologically acceptable salt according to claim 4 optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

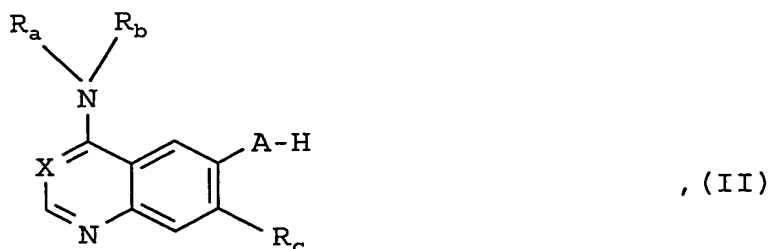
6. Use of a compound according to at least one of claims 1 to 4 for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for treating benign or malignant tumours, for preventing and treating diseases of the airways and lungs and for treating

diseases of the gastrointestinal tract and the bile duct and gall bladder.

7. Process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 5, characterised in that a compound according to at least one of claims 1 to 4 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

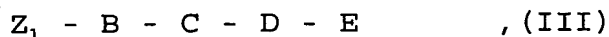
8. Process for preparing the compounds of general formula I according to claims 1 to 4, characterised in that

a) a compound of general formula



wherein

R_a to R_c, A and X are defined as in claims 1 to 3, is reacted with a compound of general formula

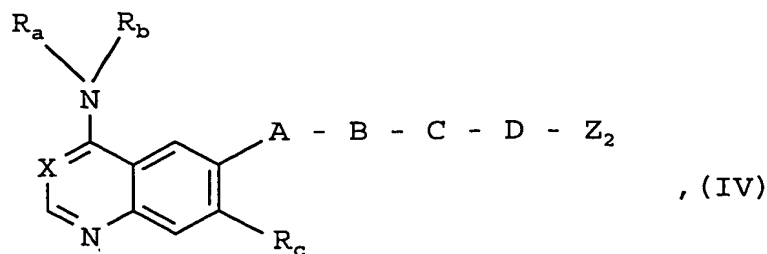


wherein

B to E are defined as in claims 1 to 3 and

Z₁ denotes a leaving group, or

b) in order to prepare compounds of general formula I wherein the group E is linked to the group D via a nitrogen atom, a compound of general formula



wherein

R_a to R_c , A to D and X are defined as in claims 1 to 3 and Z_2 denotes a leaving group, is reacted with a compound of general formula



wherein

E' denotes one of the groups mentioned for E in claims 1 to 3 which is linked to the group D via a nitrogen atom, and

if desired a compound of general formula I thus obtained which contains an amino, alkylamino or imino group is converted by acylation or sulphonylation into a corresponding acyl or sulphonyl compound of general formula I and/or

a compound of general formula I thus obtained which contains an amino, alkylamino or imino group is converted by alkylation or reductive alkylation into a corresponding alkyl compound of general formula I and/or

a compound of general formula I thus obtained which contains a carboxy or hydroxyphosphoryl group is converted by esterification into a corresponding ester of general formula I and/or

a compound of general formula I thus obtained which contains a carboxy or ester group is converted by reaction with a

corresponding amine into a corresponding amide of general formula I and/or

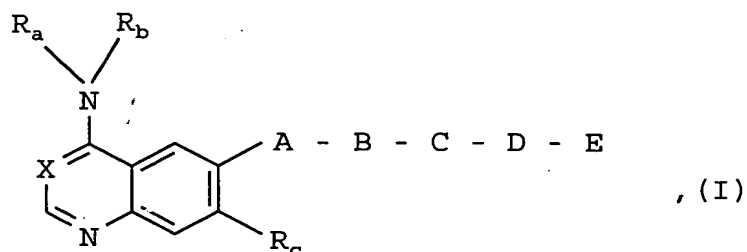
if necessary any protecting group used during the above reactions is cleaved again and/or

if desired a compound of general formula I thus obtained is resolved into its stereoisomers and/or

a compound of general formula I thus obtained is converted into the salts thereof, more particularly, for pharmaceutical use, into the physiologically acceptable salts thereof.

Abstract

The present invention relates to bicyclic heterocycles of general formula



wherein

R_a to R_c, A to E and X are defined as in claim 1, the tautomers, stereoisomers and salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases which have valuable pharmacological properties, in particular an inhibitory effect on signal transduction mediated by tyrosine kinases, their use in the treatment of diseases, especially tumoral diseases and diseases of the lungs and airways, and the preparation thereof.